

### Bibliografie selectivă

1. Danilă Ch. Medicamente moderne de sinteză. Vol. 1. - București: ALL, 1996. -256 p.
2. Farmacopeia Română. Ediția a X-a. București, 1998.
3. Omiscu C. Chimia și tehnologia medicamentelor. - București: Editura Tehnică, 1988. - 484 p.
4. Prisacari V., Țapcov V., Samusi N., Ciaica T. // Revista farmaceutică a Moldovei. - 1996. - Nr.1. - P.29-37.
5. Prisacari V., Ciaica T., Țapcov V., Samusi N. // Brevet de invenție nr. 196 (MD). Publ. BOPI, nr. 11, 1998.
6. Samusi N., Țapcov V., Prisacari V., Buraciov S. //Brevet de invenție nr. 1105 (MD). Publ. BOPI, nr. 11, 1998.
7. Алексеева Г. Н. Антибактериальные препараты — производные 5-нитрофурана. - Рига: Изд-во АН Латв. ССР, 1963.—219 с.
8. Гонцов А.И. Справочник фармацевта. М., Медицина, 1981, с. 83-84.
9. Елюхин И.А. Инфекция в хирургии – старая проблема накануне нового тысячелетия. //Вестник хирургии им. Грекова (часть I и II). – 1998. – Т. 157. -№ 1. – С. 85-91. - № 2. – С. 87-93.
10. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Том 2. - Минск: Беларусь, 1987. - 256 с.
11. Методические рекомендации по изучению общетоксического действия фармакологических средств. - Москва, МЗ Российской Федерации, 1997.
12. Методы экспериментальной химиотерапии (под ред. Г.Н. Першина).- Москва. - 1971.
13. Пасет Б.В., Ворбьева В.Я. Технология химико-фармацевтических процессов и антибиотиков. - Москва: Медицина, 1977. —280 с.
14. Прозоровский В.Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности. //Фармакология и токсикология. -1962. -№ 1.
15. Раскина Л.П., Якубович В.С., Сенцова Т.Н. //Новые лекарственные препараты. Экспресс-информация. - 1980. - Вып. 8. - С. 6-12.
16. Самусь Н.М., Цапков В.И., Бурачева С.А., Бурденко Т.А. // Хим.-фарм. журн. - 1994.-Т. 28. - Вып.12. - С.41-44.
17. Сёмина Н.А., Ковалева Е.П., Генчиков Л.А. Эпидемиология и профилактика внутрибольничных инфекций. //Новое в профилактике госпитальной инфекции. – М. – 1997. – С. 3-25.
18. Цапков В.И., Самусь Н.М., Велишко Н.Г., Бодю В.Г., Бурачева С.А. //Хим.-фарм. журн. - 1995. - Т. 29. - Вып. 7.- С.21-23.

### Rezumat

Studiul dat se referă la un grup de substanțe organice noi, care au o activitate pronunțată față de bacteriile gram-pozitive, gram-negative, fungi, precum și toxicitate joasă, și prezintă o direcție nouă în elaborarea preparatelor antibacteriene și antifungice noi.

### Summary

This study is referring to a new organic compounds, which shows higher activity to gram-positive, gram-negative microorganisms and fungi and presents a new direction in the elaboration of antibacterial and antifungal contemporan preparations.

## INTERCONEXIUNEA PARAMETRILOR STEREOCHIMICI CU ACTIVITATEA FARMACOLOGICĂ A PREPARATELOR MEDICAMENTOASE

**Constantin Cheptănar**u, dr. în chimie, conf. univ., **Tamara Cotelea**, dr. în farmacie,  
conf. univ., **Mihai Ciorici**, rezident, USMF „Nicolae Testemițanu”

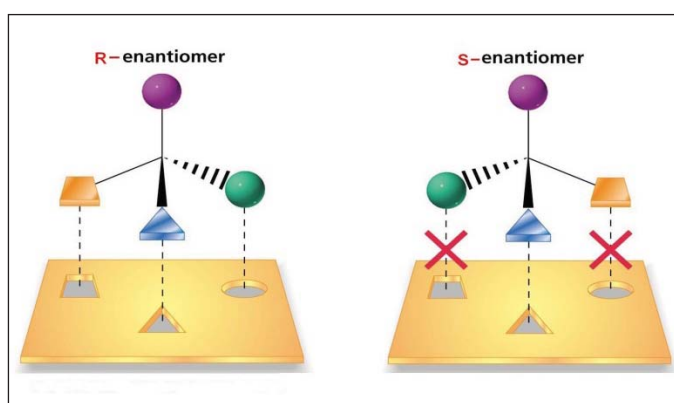
Fenomenul sterioizomeriei compușilor organici ce se prezintă ca activitate optică, se manifestă prin rotirea planului luminii polarizate sub un anumit unghi la trecerea prin soluția unor compuși. Un compus poate să existe în două forme de activitate optică: o formă ce înclină lumina polarizată

în stânga, iar alta – în dreapta. Această diferență de activitate a doi compuși cu aceeași structură chimică se bazează pe repartizarea asimetrică a unui atom de carbon din moleculă, în rezultatul căreia apar două structuri, care nu se pot suprapune. La momentul actual se cunosc aproximativ 2 mln. de compuși chimici biologic activi, precum și o mulțime de izomeri ai lor. În anul 1992 Food and Drug Administration din Statele Unite ale Americii a decis să fie comercializați numai enantiomerii activi terapeutic, urmând ca fiecare enantiomer al substanței medicamentoase chirale să fie testat farmacologic separat. Pentru comercializarea de substanțe chirale ca racemați este necesară o cerere riguros justificată. În legătură cu tendința companiilor farmaceutice de a crea medicamente noi, dar și prin valorificarea celor deja existente, considerăm necesară atragerea atenției asupra importanței cunoașterii structurii moleculelor și activității farmacologice a diferitor enantiomeri ai substanțelor medicamentoase.

### **Materiale și metode de studiu**

Izomerii sunt compuși chimici care au aceeași formulă chimică, dar se deosebesc după poziționarea spațială a atomilor. Deosebim două grupe principale de izomeri: izomeri constituționali și stereoisomeri. Partea de mister a compoziției lor chimice este activitatea lor biologică adică capacitatea de a participa în reacțiile biochimice din organism, și influența lor asupra funcțiilor fiziologice. O grupă importantă a compușilor biologic activi este reprezentată de substanțele medicamentoase și medicamente.

Stereochimia se ocupă cu aranjarea în spațiu a atomilor componenți ai unei molecule și cu studiul proprietăților fizice și chimice care decurg din această aranjare în spațiu. Stereochimia este deci o parte integrantă a teoriei structurii chimice; stereoisomeri sunt substanțele care au aceeași compoziție moleculară și ordine de legare între atomi, dar o diferită dispunere spațială a atomilor; astfel, simpla cunoaștere a modului de legare a atomilor între ei, fără cunoașterea amplasării spațiale a atomilor în moleculă, este astăzi de neconceput.



*Figura 1. Interacțiunea enantiomerilor cu receptorii*

În natură moleculele se găsesc fie sub forma unui singur enantiomer, ca cele de proteine, hidrați de carbon și ADN, fie sub forma a doi enantiomeri, ca mentolul, limonenul, carvona etc. Interacțiunea cu organismul uman al enantiomerilor este diferită. Nu este surprinzător faptul că cei doi enantiomeri ai unui medicament au efecte foarte diferite asupra organismului. Majoritatea moleculelor naturale chirale folosite ca medicamente se găsesc în natură sub forma unui singur enantiomer. Moleculele de sinteză, chirale, folosite ca medicamente, se comercializează ca amestecuri racemice.

În aspect farmacocinetic stereoisomerii compușilor chimici se pot deosebi după: absorbție, distribuție, excreție, metabolizare, iar în aspect farmacodinamic aceștea pot manifesta acțiune farmacologică diferită, acțiune antagonistă, pot să nu manifeste acțiune farmacologică sau pot fi toxici.

Ca exemple pentru demonstrarea stereoselectivității receptorilor este folosit unul dintre cei mai sensibili receptori ai organismului uman și anume – receptorii simțului olfactiv. Exemplul 1: R-limonenul este prezent în fructele de portocal și oferă mirosul caracteristic de portocale, pe

când L-limonenul posedă miros de lămâie și oferă mirosul specific acestor fructe. Un alt exemplu de stereoselectivitate a enantiomerilor poate fi observat în gustul a doi compuși: R-carvona posedă gustul uleiului de mentă, pe când S-carvona posedă gustul de coriandru.

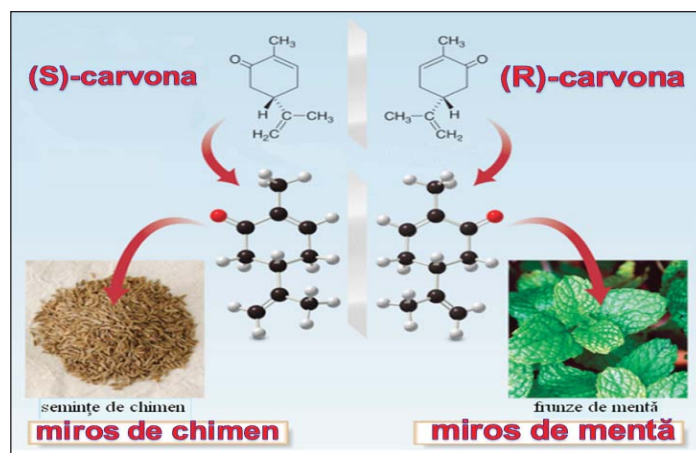
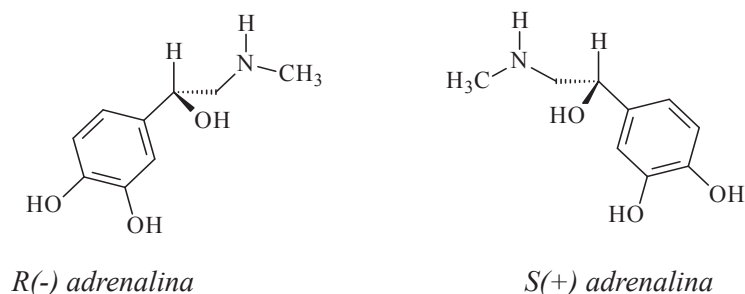
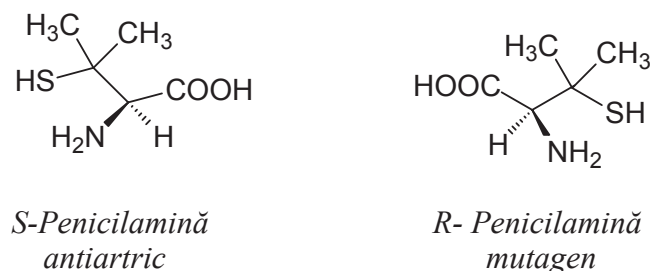


Figura 2. Deosebiri între substanțe enantiomere

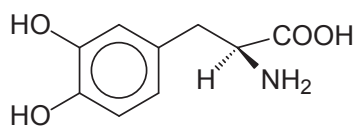
Interacțiunea stereoizomerilor cu receptorii este evidentă în cazul adrenalinei. Numai unul dintre cei doi enantiomeri ai adrenalinei are orientarea grupelor în spațiu, când pot contacta cu suprafața receptorului în trei poziții. În acest caz se obține acțiunea farmacologică maximă caracteristică pentru R(-) adrenalina. În stereoizomerul S(+) adrenalina hidroxilul alcoolic este orientat în altă direcție față de suprafața receptorului și molecula contactează cu receptorul numai în două poziții. Prin aceasta și se explică faptul că stereoizomerul natural R(-) adrenalina posedă o activitate farmacologică sporită de zeci de ori în comparație cu preparatul sintetic S(+) adrenalina.



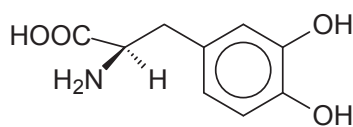
Este absolut inadmisibil cazul în care numai unul dintre enantiomerii amestecului racemic are efectul dorit. De exemplu, numai S(-) penicilamina este activă în boala Wilson (un efect al capacității organismului de a metaboliza cuprul). Izomerul S(-) este un agent puternic de chelatizare al cuprului, iar izomerul R(+) este toxic provocând orbirea.



Medicamentul destinat combaterii bolii Parkinson, levodopa (L-dopa) cu configurația (S) este folosit în formă enantiomerică pură deoarece forma D, configurația (R), cauzează efecte secundare grave ca granulocitopenia (o scădere a celulelor albe care lasă pacienții pradă infecțiilor).

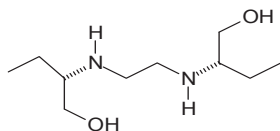


*S-Dopa*  
*anti-Parkinson*

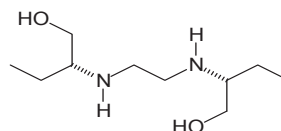


*R-Dopa*  
*efecte secundare*

Stereoizomerul (S, S) al etambutolului are acțiune tuberculostatică, iar forma (R, R) cauzează nevrita optică care poate duce la orbire.



*S, S-Etambutol*  
*tuberculostatic*



*R, R- Etambutol*  
*provoacă orbirea*

Un alt exemplu este: losartan (inhibitor al angiotensinei II), doar R-enantiomerul posedă acțiune farmacologică. În cazul citalopramului (acțiune antidepresantă): S-citalopram inhibă transportorul serotoninei și este de 40 de ori mai activ decât R-citalopram.

Deosebiri în timpul absorbției se observă în cazul metotrexatului: D-metotrexat și L-metotrexat se absorb în cantități mici din intestin, dar L-metotrexatul este transportat activ prin pereții intestinului, pe când D-metotrexat nu este transportat. În acest fel L-metotrexat este absorbit mai bine decât D-metotrexat. În cazul adrenalinei: R(-) adrenalina posedă o absorbție mai mare ca S(+)-adrenalina și totodată este de 11-20 de ori mai activă.

În timpul distribuției în organism, fomarea complexului D-propanololului cu albumină plasmatică are loc mai intens decât în cazul L-propanololului. S-warfarina se leagă cu albuminele mai intens, dar legătura cu proteinele este mai stabilă în cazul R-warfarinei. Aceasta condiționează diferite viteze de distribuție și *clearance* pentru diferiți enantiomeri.

Ca exemplu de substanțe ce posedă activitate farmacologică poate servi warfarina. Formele farmaceutice ale warfarinei constau din prezența a S- și R- enantiomerilor în raport 50/50, dar S-forma este de 4 ori mai activă decât R-Warfarina, și totodată posedă o toleranță mai bună. Alt exemplu poate servi ibuprofenul. Forma S- a ibuprofenului posedă proprietăți analgezice și antiinflamatoare mai mari ca R-izomerul. Dar în organismul uman R-izomerul este modificat în S- forma.

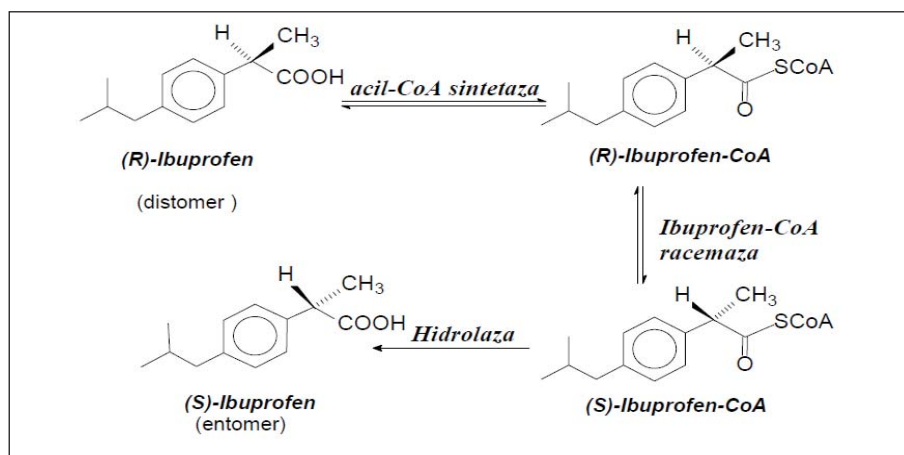
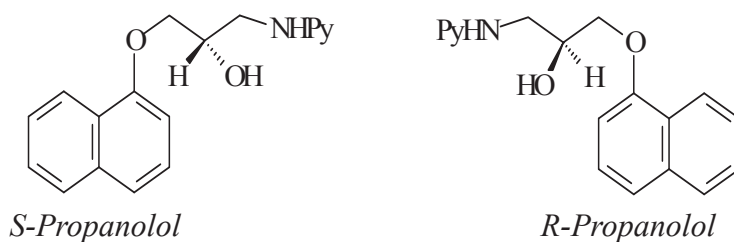


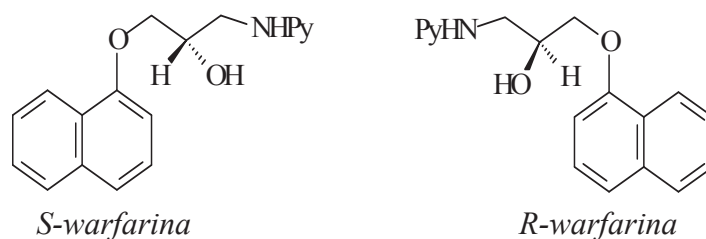
Figura 3. Metabolizarea (R)-ibuprofenului

Acțiune antagonistă a stereoizomerilor posedă labetololul. S, R-labetolol manifestă proprietăți de blocant puternic al receptorilor  $\alpha$ -adrenergici, pe când R, R-labetolol blochează receptorii  $\beta$ - adrenergici, iar S, S- și R, S- izomerii sunt inactivi, iar forma R, R-labetolol posedă acțiune

hepatotoxică. Un alt exemplu este propanololul: forma S-propanolol are acțiune antihipertensivă, pe când R-propanolol posedă acțiune contraceptiv



Metabolizarea stereoisomerilor cu participarea diverselor izoenzime ale citocromului P 450 se întâlnește și în cazul warfarinei: S-warfarina în organismul uman este metabolizată de către izoenzima CYP2C9, iar R-warfarina de către CYP 1A2, CYP3A4.



Un argument al necesității cunoașterii profunde a acțiunii substanțelor medicamentoase, mai ales a celor „noi” (originale), îl constituie cazul talidomidei care era utilizată în anii '60 ca hipnotic (împotriva insomniei). Prescrisă multor femei gravide, talidomida a provocat nou-născuților focomelii (malformații ale membrilor, mâinile și picioarele fiind legate direct de trunchi). Astfel S-talidomida are acțiune teratogenă, pe când R-talidomida posedă proprietăți hipnotice și sedative.

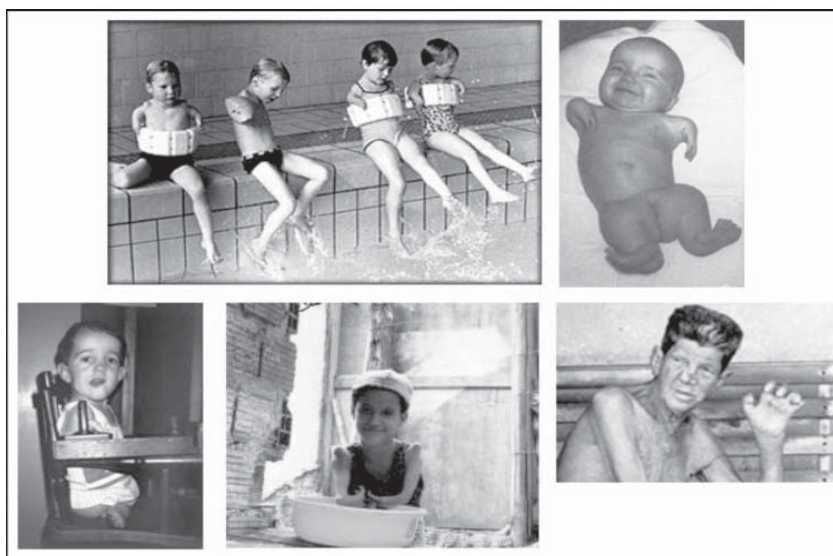
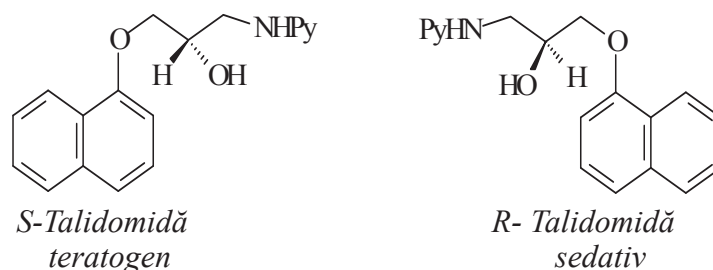


Figura 4. Copii cu focomelii ale membrilor



Nomenclatura medicamentelor explică care sunt medicamentele existente sub forma unui singur enantiomer: dexametazon, dexamfetamin, dextrometorfan (substanțe dextrogire) sau levamisol, levonorgestrel, levodopa ș.a.

Producția de medicamente enantio-pure a crescut continuu, ajungând la vânzări de peste 100 mlrd de dolari SUA în cursul anului 2000. Multe medicamente se comercializează ca amestecuri racemice și în continuare.

### Concluzii

Exprimarea proprietăților farmacodinamice, farmacocinetice a diferitor izomeri duce la perfecționarea substanțelor medicamentoase deja existente. Pe piața europeană a medicamentelor numai 15% din substanțele active sunt prezente sub formă de un singur enantiomer, restul (85%) reprezintă amestec de izomeri. Totodată, metodele moderne permit obținerea sub formă pură (a unui singur enantiomer) a substanțelor medicamentoase, alegerea celei cu cea mai bună acțiune farmacologică, și totodată cu reacții adverse și toxicitate minimă.

### Bibliografie selectivă

1. Andrew J. Hutt Stereochemistry and biological activity.-Departement of Pharmacy. King's College. London. 2003.
2. Andrew J. Hutt, Valentava J. The chiral switch: the development of single enantiomer drugs from racemates. Department of Pharmacy. King's College. London, Department of Chemical Theory of Drugs. Faculty of Pharmacy. Comenius University. Bratislava. 2003.
3. Chandra Sahajwalla Regulatory considerations in drug development of stereoisomers. Food and Drug Administration. Rockville. Maryland. USA. 2004.
4. Chimie. Revista trimestrială pentru elevi. Nr.2, martie. București. 2003.
5. Jonathan McConathy, Michael J. Owens Stereochemistry in drug action. Department of Psychiatry and Behavior Science. Emory University School of Medicine. Atlanta. 2003.
6. Philip W. Salbutamol enantiomers: early clinical evidence in humans. Division of Respiratory Medicine. London. 2008.
7. Алексеев В.В. Оптическая изомерия и фармацевтическая активность лекарственных препаратов. Химия. Сорковский образовательный журнал. № 1. 1998.

### Rezumat

Proprietățile farmacodinamice, farmacocinetice ale diferitor izomeri duc la transformarea substanțelor medicamentoase deja existente. Studiile clinice demonstrează că organismul uman este constituit dintr-o mulțime de compuși chirali: enzime, receptori, canale ionice și efectul diferitor enantiomeri poate avea diferite proprietăți farmacocinetice și farmacodinamice. Doar unul dintre stereoizomerii moleculei preparatului poate interacționa cu receptorul proteinei, alt izomer posedă o activitate mai mică din cauza formării legăturilor chimice incomplete cu receptorul. Aceasta ne vorbește despre stereoselectivitate. Preparatul în formă de racemat este un amestec ce posedă un alt efect decât cel așteptat. Metodele moderne permit obținerea substanțelor medicamentoase în formă pură, cu acțiune farmacologică bună și reacții adverse minime.

### Summary

The pharmacodynamical and pharmacokinetic properties of the different isomers leads to the improvement of the existing medicinal substances. The chemical studies were demonstrated that the human body consists of many chiral compounds: enzymes, receptors, ionic canals and effect of many enantiomers can take place in the various pharmacokinetic and pharmacodynamic features. Just one of the molecular stereoisomers of the preparation can interact with the protein's receptor, while the others can have a smaller activity, due to the formation of incomplete chemical links with receptors. This tells about the stereoselectivity. The preparation medicine being as racemate which exhibits, another effect than the expected one. Contemporary methods allow to obtain the medicinal substances in the pure form, of a best pharmacological action and minimum toxicity in the same time.